自己認証番号 13A2X10031000030

この添付文書をよく読んでから使用ください

＊2014年4月改訂（第6版）
＊＊2013年4月改訂（第5版）

体外診断用医薬品

グリコヘモグロビンA1cキット

DCA 2000® HbA1c カートリッジ

＊全般的な注意

1．本品は体外診断用医薬品ですので、それ以外の目的に使用しないでください。
2．本品の測定結果は、患者の治療歴、臨床症状その他関連する他の検査結果等を考慮して総合的に判断ください。
3．添付文書に記載されている以外の使用方法については保証しません。
4．使用する機器の添付文書及び取扱説明書をよく読んでから使用ください。
5．適切な手袋及び目/顔防御マスクを使用し測定ください。

＊形状・構造等（キットの構成）

本品は、試薬カートリッジ10個、キャピラリホルダー11個及びカリブレーションカード1枚（NGSP値用）により構成されています。
試薬カートリッジの成分は次のとおりです。

1）抗体・ラテックス
　ヘモグロビンA1cマウスモノクローナル抗体・ラテックス
2）凝集試薬
　凝集剤
3）酸化試薬
　フェリシアン化カリウム
4）緩衝液（0.6mL入り）
　チオシアン酸リチウム

使用目的

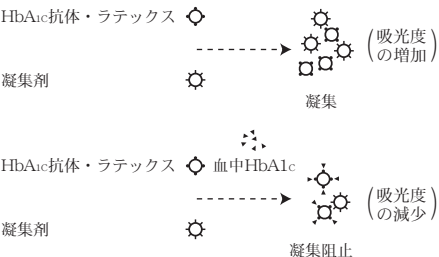
全血中ヘモグロビンA1c（HbA1c）濃度の測定

測定原理

本品の測定はラテックス免疫凝集阻害法[1]に基づきます。
HbA1c値は、総ヘモグロビン（Hb）濃度とHbA1c濃度とを測定し、総Hb濃度に対するHbA1c濃度の百分比から得られます[2]。
検体中のヘモグロビンは、フェリシアン化カリウムにより酸化されてメトヘモグロビンになり、更にチオシアン酸リチウムと反応してチオシアンメトヘモグロビンになります。チオシアンメトヘモグロビンの呈色は531nmで測定します。発色の度合は検体中のヘモグロビン濃度に比例します。
免疫反応性をもつHbA1cを含む合成ポリマーである凝集剤がHbA1cマウスモノクローナル抗体をコーティングしたラテックス（HbA1c抗体・ラテックス）を凝集させます。この凝集反応によって、透過光の散乱が大きくなり、531nmの吸光度が増大します。全血検体中のHbA1cは凝集剤と競合して抗体コーティングラテックスの限られた結合部位を取り合い、その結果、凝集が阻害されて散乱光が減少します。散乱光の減少を531nmにおける吸光度の減少として測定します。機器はカリブレーションカードによって較正され、検量線が記憶されます。この検量線に吸光度を当てはめ、HbA1c濃度を求めます。

検体中のHbA1c値は次の式で算出します。

HbA1c値（%）＝｛［HbA1c濃度］／［総Hb濃度］｝×100

すべての測定と計算はDCA2000 システム/DCA バンテージによって自動的に行われ、測定終了時にディスプレイにHbA1c値が%で表示されます。

＊操作上の注意

1．検体の性質及び採取法
　1）全血1μLをキャピラリに充填ください。血液検体は指頭穿刺血液あるいは静脈穿刺から採血することができます。
　2）抗凝固剤としてEDTA、ヘパリン、クエン酸塩及びフッ化物/シュウ酸塩が使用できます。
　3）EDTA、ヘパリン、クエン酸及びフッ化物/シュウ酸塩を使用した場合、全血は−70～5℃で2週間、また、25℃までであれば1週間保存できます。一度凍結して解凍した血液は再度凍結しないでください。自動霜取り機能の冷凍庫には保存しないでください。凍結又は冷蔵保存した血液は室温に戻し、使用する前に十分に混和してから使用ください。

2．共存物質の影響
　ビリルビンは20mg/dLまで、新鮮な全血の場合にはトリグリセライドは1,347mg/dLまで本測定に影響を及ぼしません。長期にわたって保存、凍結した多量の脂質を含有する検体を測定に使用しないでください。
　リウマチ因子は、1：5,120倍まで影響を及ぼしません。
　一般的な糖尿病治療薬（クロルプロパミド、トルブタミド、トラザミド、グリペンクラミド、アセトヘキサミド、グリピシド）も影響ありません。

3．特異性
　1）異常ヘモグロビンの影響
　　本法に用いている抗体は、ヘモグロビンAの糖化されたβ鎖N末端の数個のアミノ酸残基に特異的です。同様の構造を持つグリコヘモグロビンと反応します。多くの糖化した異常ヘモグロビン（例えば、HbS1c、HbC1c、HbE1c）も免疫反応性を有します。これらの点変異がβ鎖N末端から6番目（HbSとHbC）及び26番目（HbE）に生じます。これらの異常ヘモグロビンの点変異は、本法に使用している抗体の結合に影響を与えません。このため、本機器は、これらの異常ヘモグロビン血症を伴う患者においても血糖管理状態を反映したHbA1c値を表示します[3),4)]。
　2）Pre-HbA1c（不安定型HbA1c）の影響
　　本法に用いている抗体は、安定なケトアミンに特異性を有するため、不安定型HbA1cが測定結果に影響を及ぼすことはありません[3)]。
　3）カルバミル化ヘモグロビンの影響
　　尿毒症患者で高値となるカルバミル化ヘモグロビンは本法に用いている抗体が糖成分に特異的であるため、測定値に影響を及ぼしません[5),6)]。

＊用法・用量（操作方法）

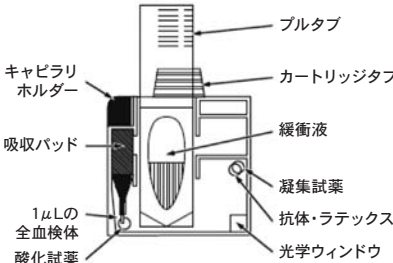
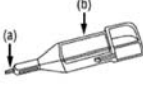
操作法の詳細は機器の取扱説明書を参照ください。

1．試薬カートリッジの取り扱い
　1）試薬カートリッジが入っているフォイルを冷蔵庫より取り出してください。
　2）未開封状態で室温に10分間放置ください。もし、室温に放置せずに開封してしまった場合には室温に5分間放置ください。フォイルから取り出した試薬カートリッジは1時間以内に使用ください。
　3）フォイルを開封するときには、フォイル端の切り口を縦の方向に最後まで引き裂いてください。
　4）試薬カートリッジの損傷、プルタブの脱落や紛失、あるいは乾燥剤の紛失や散乱があった場合には、試薬カートリッジを廃棄ください。

注意：試薬カートリッジを取り扱うときは、光学ウィンドウに指を触れたり、汚さないように注意ください。光学ウィンドウに汚れが付くと、正確な測定結果が得られません。

全ての試薬は試薬カートリッジ中に含まれています。

DCA 2000 HbA1c カートリッジ

プルタブ
キャピラリホルダー
カートリッジタブ
緩衝液
吸収パッド
凝集試薬
1μLの全血検体
抗体・ラテックス
酸化試薬
光学ウィンドウ

2．キャピラリホルダーの取り扱い
　1）未使用のキャピラリホルダーは保管し、試薬カートリッジのどのロットにも使用可能です。キャピラリホルダーは透明のプラスチック製のパッケージに個別に収納されています。
　2）キャピラリホルダーは、必ず透明プラスチック製のパッケージから白色のフィルムを剥がし、取り出してください。プラスチック部分あるいは白色フィルムを押して取り出さないでください。
　3）キャピラリ（a）、吸収パッド（b）が欠けているキャピラリホルダーは廃棄ください。

3．必要な器具・器材・試料等
　・DCA2000 システム/DCA バンテージ
　・DCA2000 HbA1cコントロール
　その他必要な器具・器材・試料等については、機器の取扱説明書を参照ください。

4．較正
　〔機器〕
　・DCA2000 システム/DCA バンテージは製造業者によって較正されています。従って、最初の起動中や各測定中に機器は自動的に較正されます。機器が適切な内部較正をできなかった場合、エラーメッセージが表示されます。
　〔試薬〕
　①試薬カートリッジの各ロットは製造業者から出荷される前に徹底した解析と評価を受けています。NGSP値はDCCT標準法に基づいたカリブレーションパラメーター値が決定され、最適な試薬の性能を供給します。
　②本品にはカリブレーションカードが添付されています。カリブレーションカードにはNGSP値の測定及び較正に必要な各種パラメーターがコード化されて書き込まれています。
　③新しいロットの試薬を使用する際には、カリブレーションカードを機器に入力ください。
　④検体を測定する前に試薬カートリッジのバーコード（ロット番号、測定項目名を含む）を読み取り、使用する試薬カートリッジのロット固有のパラメーター値（カリブレーションカーブ）にアクセスください。使用する試薬カートリッジのロット固有のカリブレーションカーブが機器に記憶されていない場合は、機器はカリブレーションカードの読み取り操作を指示します。
　⑤機器には異なる2ロット分の較正値を記憶させることができます。

5．検体の測定
　機器に試薬カートリッジを装填し、約6分経過後に測定結果が表示されます。
　注意：キャピラリに検体を充填した後、5分以内に測定を開始ください。

6．精度管理
　DCA2000 システム/DCA バンテージによるHbA1cの操作方法及び患者結果の信頼性を確保するため、DCA2000 システム/DCA バンテージは、各検体の測定中、光学的、電気的、機械的及び試薬システムについて48種類のチェックシステムが作動します。これらのチェックには各測定の較正値の検証を含みます。
　各測定中に測定エラーあるいはシステムエラーが生じた場合に、システムは自動的にエラーメッセージを表示し、誤った測定値の表示を防止します。
　各検査施設の方針に基づく精度管理計画の策定が有用です。次の場合、精度管理用コントロールを測定ください。
　・検査室の手順に従い定期的に
　・試薬の入荷毎に
　・新ロットの試薬を使用する毎に
　・カリブレーションカードを読み取らせる毎に
　・初めて操作する方のトレーニング及び操作の習熟度を確認する際に
　・測定結果が患者の臨床状態及び症状と乖離したときに
　GLP（Good Laboratory Practice）には、精度管理の計画と実行が含まれます。
　GLPの中に含まれる事項を例示します。
　・試薬カートリッジの適切な保管と取扱い
　・検体の採取と取扱い
　・操作者のトレーニング
　・検体及びコントロール測定結果の定期的レビュー
　・定期的な精度管理システムのレビュー
　・精度管理結果の記録と保存
　問題点が解決されない場合、あるいはコントロールが許容範囲を外れた理由が特定できない場合は、当社にご連絡ください。

＊測定結果の判定法

1．測定結果

1）ディスプレイにHbA1c値が“％”で表示されます。本システムの測定範囲は2.5〜14.0％（NGSP値）です。この範囲で直線性を示します。測定結果が2.5％未満の場合には測定値の前に“＜”が表示されます。また、測定結果が14.0％を越える場合には“＞”が表示されます。測定値の前に“＜”や“＞”が表示された場合でも、本法では希釈したり、検体量を増やしたりしても再測定はできません。

2）HbA1cの測定値が2.5％未満になることは稀です。このような検体には大量の胎児ヘモグロビン（HbF）を含んでいる場合があります。また、溶血性貧血あるいは赤血球増加症の可能性もあります。

3）HbA1cの測定値が14.0％以上の場合で更に定量的な測定結果が必要なときには、他の検査方法を用いて測定ください。

4）どのような検査でもランダム誤差を伴います。もし、測定値が疑わしかったり、臨床所見や症状と測定結果との間で一貫性を欠くようなときには、検体の再測定を行うか、あるいは他の測定法を用いて確認ください。

2．参考基準範囲

HbA1c（NGSP値）：4.6〜6.2%[7]

基準範囲は各施設において設定ください。

3．判定上の注意

・DCA2000 システム/DCA バンテージによるHbA1cの測定は、総ヘモグロビン濃度7〜24g/dLの範囲において、正確で精密な測定結果を得ることができます。大多数の患者のヘモグロビン濃度はこの範囲に入りますが、重症の貧血患者の場合にはヘモグロビン濃度が7g/dLより低く、また赤血球増加症の患者の場合にはヘモグロビン濃度が24g/dLより高くなる場合があります。このようにヘモグロビン濃度が許容範囲を逸脱する場合には、測定原理の異なる他の方法で測定する必要があります。

・糖化ヘモグロビンFは本品では測定されません。ヘモグロビンF値が10％未満において、機器は正確に患者の血糖管理を行います。しかしながら10％を越える高濃度においては、糖化ヘモグロビンFの影響を受け、HbA1c値は低めに測定されます。そのような患者の測定値は正確な血糖管理を示さず、通常の正常値又は異常値とは比較できません。

・溶血性貧血、赤血球増加症、ホモ接合型のHbS、HbCにおいては赤血球寿命が短縮するため、測定法に拘らずHbA1c値は低めとなり、通常の基準範囲における血糖管理に対応しません。

臨床的意義

HbA1cはヘモグロビンA0のβ鎖N末端が非酵素的に糖化されることにより形成されます[8]。ヘモグロビンA1c濃度は、約2ヶ月間にわたる血糖値に比例します[9]。従って、HbA1cは、過去2ヶ月の平均血糖値の指標として認められています[10, 11]。HbA1cの定期的測定を通して得られる臨床的価値は、HbA1c値の低下で示されるように、糖尿病治療の変化と代謝管理の改善をもたらすことが研究により報告されています[12, 13]。
糖尿病患者の長期的ケアのモニタリングにHbA1c濃度の測定が推奨されています。
The Diabetes Control and Complications Trial（DCCT）は危険性を減らす血糖コントロール改善の重要性と糖尿病の合併症の進行を示しました[14]。血糖コントロールはHbA1cの測定により決定されました。

性　能

1．性能

1）感度試験
既知濃度（ヘモグロビンA1C 2.0〜15.0％NGSP）の標準液を各々複数回測定するとき、各標準液の測定値の標準偏差は、0.5〜1.6です。

2）正確性試験
既知濃度の管理用検体を各々複数回測定するとき、各管理用検体について、Daily % Bias =（測定値の平均−基準値）/基準値×100は、±4％以内です。

3）同時再現性試験
既知濃度の管理用検体を各々複数回測定するとき、各管理用検体の測定値の95％が、期待値の±12％以内です。

4）測定範囲
HbA1C値として、2.5〜14.0％

2．精密性

本品を用いて2種類の市販の全血コントロールを3施設で測定しました。表示値は、製造者により決定されました。同時再現性は、臨床検体を用いて2重測定により求めました。

コントロール	施設	表示値（HbA1c）	平均値（HbA1c）	No.Runs	No.Assays
Normal	1	5.2	4.95	21	42
Normal	2	5.2	5.10	22	44
Normal	3	5.2	5.11	22	44
Abnormal	1	11.9	11.32	21	42
Abnormal	2	11.9	11.86	22	44
Abnormal	3	11.9	11.81	22	44

		同時再現性		測定間再現性	
コントロール	施設	S.D.	C.V.(%)	S.D.	C.V.(%)
Normal	1	0.16	3.3	*	*
Normal	2	0.11	2.2	0.06	1.2
Normal	3	0.12	2.3	0.06	1.1
Abnormal	1	0.34	3.0	*	*
Abnormal	2	0.33	2.8	0.51	4.3
Abnormal	3	0.44	3.7	0.11	0.9

＊：無視できる

上記試験は別の診療所スタッフによって実施されました。CLSIのプロトコールに従い統計的計算がされ、データは米国 NGSP値で求めました。

3．相関性

HbA1c値が3.8〜14.0%の臨床検体を用いたNGSP値によるDCA2000 システム（y）と対照法（x）との相関性の結果は次のとおりです。

施設	対照法	検体の種類	n	回　帰　式	相関係数
1	HPLC法	静脈血	50	y = 0.91x＋0.26	0.98
1	HPLC法	毛細管血	50	y = 0.94x＋0.00	0.98
2	HPLC法	静脈血	47	y = 0.89x＋0.42	0.98
2	HPLC法	毛細管血	47	y = 0.91x＋0.34	0.97
3	HPLC法	静脈血	49	y = 0.94x＋0.34	0.98
3	HPLC法	毛細管血	50	y = 0.91x＋0.58	0.97
4	HPLC法※	静脈血	100	y = 1.02x－0.00	0.98

※Diabetes Control and Complications Trial（DCCT）のリファレンス法[15]

上記試験は別の診療所スタッフにおいて実施されました。CLSIのプロトコールに従い統計的計算がされ、データは米国 NGSP値で求めました。

4．較正用の基準物質（標準物質）

本法は、NGSPとIFCCにトレーサビリティを有します。

＊使用上又は取扱い上の注意

1．取扱い上（危険防止）の注意

・試料（検体）はHIV、HBV、HCV等の感染の恐れがあるものとして取り扱ってください。検査実施にあたっては感染の危険を避けるため使い捨て手袋を着用してください。

・使用済みのキャピラリや試薬カートリッジは体液成分が含まれているため、直接触れたりしないように十分に注意ください。

2．使用上の注意

・本キットは体外診断用医薬品です。

・本キットを受領後、直ちに試薬カートリッジ箱に貼付されている温度保証レーベルを確認ください。レーベルの色が赤色に変わっている場合には試薬カートリッジを使用しないでください。温度保証レーベルに変色が見られた場合には当社にご連絡ください。

・本キットの試薬カートリッジは、本来、冷蔵庫に2〜8℃で保存することになっていますが、やむを得ず、室温で保存する場合には、使用期限内であれば3箇月は安定です。室温保存開始日を試薬カートリッジ箱の記入欄に記載ください。

・試薬カートリッジが適切に保管及び使用された場合、使用期限内は安定した測定が保証されます。DCA2000HbA1C コントロールを用いて機器の精度管理を実施ください。

・機器から試薬カートリッジを取り出す場合は、十分に注意し取り出してください。無理に取り出すと怪我をする可能性があります。試薬カートリッジの取り出し方は機器の取扱説明書を参照ください。試薬カートリッジが取り出せなくなった場合には当社までご連絡ください。

・廃棄上の注意：

—試料（検体）中にはHIV、HBV、HCV等の感染性のものが存在する場合がありますので、廃液、使用済み器具などは適切な処理を行ってください。

—残った試薬や検体を廃棄する場合には、医療廃棄物に関する規定に従って、医療廃棄物又は産業廃棄物等区別して処理ください。

—試薬類や廃液などが飛散した場合には、拭き取りと消毒を行ってください。

貯蔵方法・有効期間

貯蔵方法：2〜8℃

本キットの試薬カートリッジは冷蔵庫内に2〜8℃で保存ください。キャピラリホルダーは冷蔵庫内あるいは、室温（15〜30℃）で保存しても差し支えありません。試薬カートリッジ及びキャピラリホルダーは使用期限内に使用ください。

有効期間：24箇月

包装単位

1キット10回測定用　（品目コード：5035KC）

＊主要文献

1）Craine, J. E. Latex agglutination immunoassays. *American Laboratory* 34 (May/June 1987).

2）Knowles, B. J., Haigh, W. B., Michaud, G. C., and Marchesi, V. T. A monoclonal antibody-based immunoassay for hemoglobin A1c. *Diabetes* 35 (1986): Suppl. 94A.

3）Weykamp, C. W., Pender, T. J., Muskiet, F. J., and Van der Silk, W. Influence of hemoglobin variants and derivatives on glycohemoglobin determinations, as investigated by 102 laboratories using 16 methods. *Clin. Chem*. 39 (1993): 1717–1722.

4）Eaton, S. E., Fielden, P., and Haisman, P. Glycated haemoglobin (HbA1c) measurements in subjects with haemoglobin variants, using the DCA 2000. *Ann. Clin. Biochem* 34 (1997): 205–207.

5）Rose, A., Tongate, C., and Valdes, Jr., R. A hemoglobin A1C immunoassay method not affected by carbamylated hemoglobin. *Ann. Clin. Lab. Science* 25 (1995): 13–19.

6）Weykamp, C. W., Miedema, K., de Haan, T., and Doelman, C. J. A. Carbamylated Hemoglobin Interference in Glycohemoglobin Assays. *Clin. Chem*. 45 (1999): 438–440.

7）糖尿病治療ガイド2012−2013血糖コントロール目標改訂版、第1版：9

8）Mayer, T. K., and Freedman, Z.R. Protein glycosylation in diabetes mellitus: A review of laboratory measurements and of their clinical utility. *Clin. Chem. Acta*. 127 (1983): 147–184.

9）Baynes, J.W., Bunn, H. F., and Goldstein, D. E., *et al*. National Diabetes Data Group. Report of the Expert Committee on Glucosylated Hemoglobin. *Diabetes Care* 7 (1984): 602–606.

10）Koenig, R. J., Peterson, C. M., and Kilo, C., *et al*. Hemoglobin A1C as an indicator of the degree of glucose intolerance in diabetes. *Diabetes* 25 (1976): 230–232.

11）Nathan, D. M., Singer, D. E., Hurxthal, K., and Goodson, J. D. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. *N. Eng. J. Med.* 310 (1984): 341–346.

12）Larsen,M. L.,Horder,M., and Mogensen, E. F. Effect of long-term monitoring of glycosylated hemoglobin levels in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Eng. J.Med.* 323 (1990): 1021–1025.

13）Nathan, D. M. Hemoglobin A1c – Infatuation or the real thing? *N. Eng. J. Med.* 323 (1990): 1062–1063.

14）DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Eng. J. Med.* 329 (1993): 977–986.

15）Bodor, G. S., Little, R. R., Garrett, N., Brown, W., Goldstein, D. E., and Nahm, M. H. Standardization of glycohemoglobin determinations in the clinical laboratory: Three Years of Experience. *Clin. Chem.* 38 (1992): 2414–2418.

＊＊問い合わせ先

シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社
カスタマーケアセンター
電話：03−3493−8400

＊＊製造販売元

シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社
東京都品川区大崎1−11−1 ゲートシティ大崎ウエストタワー

輸入

www.siemens.com/diagnostics

SIEMENS

10888670
84424723 Rev.C, 2014-06
(Ref.83449439 Rev.A, 2011-03)